



新規のPAX2遺伝子変異を認めた腎コロボーマ症候群の1幼児例

| | |
|-----|---|
| 著者名 | 飯田 厚子, 星加 将吾, 金子 芳, 加藤 文代, 杉原 茂孝 |
| 雑誌名 | 東京女子医科大学雑誌 |
| 巻 | 87 |
| 号 | E1 |
| ページ | E98-E101 |
| 発行年 | 2017-05-31 |
| URL | http://hdl.handle.net/10470/00031771 |

doi: 10.24488/jtwmu.87.Extra1_E98(https://doi.org/10.24488/jtwmu.87.Extra1_E98)

新規の *PAX2* 遺伝子変異を認めた腎コロボーマ症候群の1幼児例

東京女子医科大学東医療センター小児科

イイダ アツコ ホシカ ショウゴ カネコ カオリ カトウ フミヨ スギハラ シゲタカ
飯田 厚子・星加 将吾・金子 芳・加藤 文代・杉原 茂孝

(受理 平成29年1月10日)

An Infant Case of Renal Coloboma Syndrome with Novel *PAX2* Gene MutationAtsuko IIDA, Shogo HOSHIKA, Kaori KANEKO,
Fumiyo KATO and Shigetaka SUGIHARA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Renal coloboma syndrome is a rare syndrome that presents as abnormalities of the optic nerve, retina and kidney; it is primarily caused by mutation of the *PAX2* gene. Many of the kidney diseases associated with this syndrome are related to renal hypodysplasia, and many of the patients affected by it experience renal failure, although progress varies. The *PAX2* gene abnormality that causes this syndrome was reported for the first time in 1995, but the exact frequency of occurrence is still unknown.

We investigated a case of renal coloboma syndrome that had been diagnosed in a 3-year-old child and was caused by a novel *PAX2* gene mutation. We suspected the disease because the mother noticed a pupil abnormality caused by optic nerve coloboma, and the patient presented with a lack of weight gain, renal hypoplasia, and renal dysfunction. We therefore investigated the *PAX2* gene and found a novel mutation in exon 3 (c.220G>T, E74*). Because there is no family history of the disease, we consider it to be an isolated case. Currently, there is no exacerbation of renal dysfunction, but careful follow-up observation is required in the future.

Key Words: renal coloboma syndrome, *PAX2* gene, renal hypodysplasia

緒 言

視神経コロボーマは、胎生裂閉鎖不全による視神経乳頭形成異常であり、小児の視力不良、斜視、眼振の原因となる重要な疾患である。腎コロボーマ症候群は、この視神経コロボーマと、腎臓の異常を特徴とする稀な疾患で、主として常染色体優性遺伝を示すが孤発例もある。*PAX2* 遺伝子の変異が関与していることが多いが、患者の約半数は *PAX2* 遺伝子の変異を示さず¹⁾、数種類の病原遺伝子が同定されつつある。しかし、本症候群の正確な発生頻度はいまだ不明である。今回我々は、新規の *PAX2* 遺伝子変異を有し、比較的早期に診断しえた腎コロボーマ症候群の男児例を経験したので報告する。

症 例

患者：2歳1か月、男児。

主訴：腎機能障害、両側コロボーマ。

既往歴：特記すべきことなし。

成長発達歴：寝返り5か月、ずりばい7か月、座位保持9か月、伝い歩き1歳0か月、独歩1歳6か月、発語1歳6か月、二語文2歳2か月。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：胎児期より、子宮内胎児発育遅延・羊水過少・胎児水腎症を指摘されていた。在胎38週、3,098 g、アプガースコア9点(1分)、9点(5分)にて出生。生後1か月時、体重増加不良のため前医に紹介受診された。この時、血清Cr 0.96 mg/dlと腎機能

✉：飯田厚子 〒116-8567 東京都荒川区西尾久2-1-10 東京女子医科大学東医療センター小児科
E-mail: atsuko1218iida@yahoo.co.jp

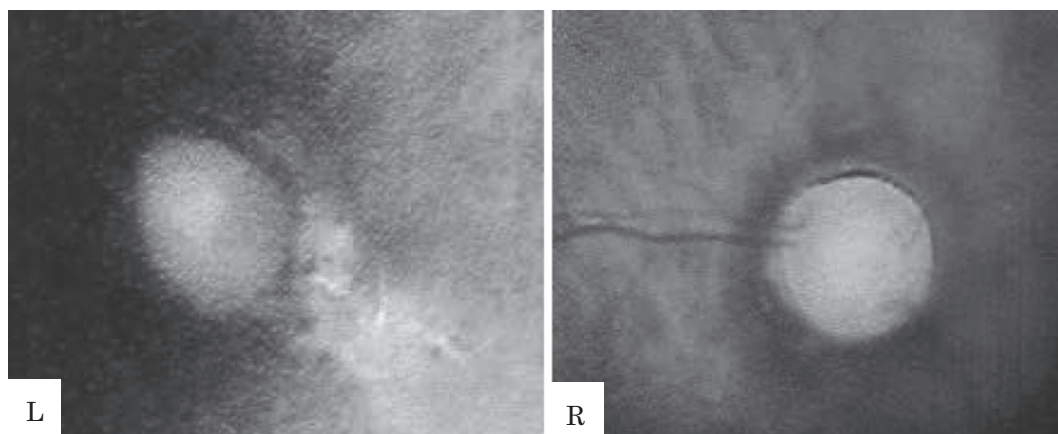


Fig. 1 Ophthalmological examination of the patient

Both eyes present with the optic nerve coloboma.

The optic disc is pale and the disc edge is thinning. The retinal vessels emerge from the edge of the disc rather than the center. Retinchoroidal atrophy is suspected in the left retina. (In a normal optic disc, the retinal vessels emerge from the center of the disc.)

障害を認めていた。以前から母が瞳孔不同に気づいていたことから眼科にも受診し、両眼の視神経コロボーマを指摘された(Fig. 1)。染色体検査では、46,XYの正常男性核型であった。1歳時の腹部エコー検査では、右腎長径 5.2 cm で、腎盂拡張・実質の軽度菲薄化と軽度輝度上昇、左腎長径 4.7 cm、軽度の輝度上昇を認めており、両側腎低形成と SFU 分類 grade2 の水腎症の評価であった。99m Tc-DMSA 腎シンチグラフィーでの摂取率は、右 7.1 %, 左 5.9 % と低下していた。排尿時膀胱尿道造影では、膀胱尿管逆流症は認めず、その他の形態異常は認めなかった。2歳1か月時、転居のため当科に紹介受診された。

初診時身体所見：身長 79.4 cm (−2.2 SD)、体重 10.3 kg、血圧 106/64 mmHg、全身状態良好、両眼に眼振あり、肺音清、収縮期雑音 Levine I/VI を聴取し、腹部は平坦軟、両側移動性精巣あり、四肢に異常なし、皮疹もなし。

初診時検査所見：Hb 13.0 g/dl と貧血は認めず、BUN 30.9 mg/dl、Cr 0.66 mg/dl と腎機能障害を認めた。Na 140 mEq/L、K 4.4 mEq/L、Cl 107 mEq/L、Ca 10.1 mg/dl、IP 5.3 mg/dl と明らかな電解質異常は認めなかった。静脈血液ガス分析では pH 7.347、pCO₂ 34.7 mmHg、HCO₃[−] 18.6 mmol/L、BE −6.3 mmol/L と代謝性アシドーシスを呈していた。副甲状腺機能は intact-PTH 92 pg/ml と軽度亢進していた。随時尿の尿定性沈渣では、比重 1.015、蛋白(±)、ブドウ糖(−)、沈渣白血球 1/15HPF、円柱なし、β2 マイクログロブリン 8,810 μg/L と低分子蛋白尿を認めた (Table 1)。

腎膀胱エコー：右腎 55×24 mm、左腎 43×23 mm で両側腎低形成を認めた。また右腎に SFU (Society of Fetal Ultrasound) 分類 grade2、左腎に SFU 分類 grade1 の水腎症を認めた。尿管拡張は認めず膀胱にも異常は認めなかった。

経過：外来で定期的な経過観察を開始した。3歳11か月時、家族から文書による説明と同意を得て末血細胞から PAX2 遺伝子を解析したところ、exon3 に 1 塩基のヘテロ接合体変異 (c.220G>T, E74*) を認めた (Fig. 2)。患児は臨床的に腎コロボーマ症候群であり、本変異が疾患原因であると考えられた。

現在 4 歳 11 か月であるが、Cr 0.72 mg/dl (eGFR 56.8 ml/min/1.73 m²) で腎機能に増悪は認めていない。しかし尿蛋白/Cr 0.5 前後の軽度蛋白尿を認めており、今後アンギオテンシン変換酵素阻害薬やアンギオテンシン受容体拮抗薬などの投与を検討している。視神経コロボーマは他院眼科で経過観察されているが、2歳時の評価では右眼視力 1.2 と保たれているものの左眼はほとんど視力を認めていなかった。発達に関しては、3歳8か月時に施行した乳幼児発達スケールで総合発達指数 75 と軽度低下していた。しかし現在緩やかにキャッチアップしている印象であり、今後の就学に向けて注意深く経過をみていく方針である。

考 察

先天性腎尿路異常 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT) は、腎無形成、腎低形成、腎異形成、膀胱尿管逆流 (vesicoureteral reflux : VUR)、腎盂尿管移行部狭窄や尿管移行部狭

Table 1 Laboratory data

| <Complete blood count> | | <Biochemistry> | | <Urinalysis> | |
|-------------------------------|--------------------------|----------------|------------|------------------|------------|
| WBC | 117×10 ² /μl | AST | 48 IU/L | Specific gravity | 1.015 |
| RBC | 477×10 ⁴ /μl | ALT | 27 IU/L | Protein | (±) |
| Hb | 13.0 g/dl | LDH | 335 IU/L | Glucose | (-) |
| Ht | 38.9 % | ALP | 1,177 IU/L | RBC | 1/1-5HPF |
| Plt | 27.8×10 ⁴ /μl | BUN | 30.9 mg/dl | WBC | 1/1-5HPF |
| <Blood gas (vein)> | | Cr | 0.66 mg/dl | Protein/Cr | 0.77 |
| pH | 7.347 | UA | 4.9 mg/dl | β2micro globulin | 8,810 μg/L |
| pCO ₂ | 34.7 mmHg | Na | 140 mEq/L | NAG | 5.0 U/L |
| HCO ₃ ⁻ | 18.6 mmol/L | K | 4.4 mEq/L | | |
| BE | -6.3 mmol/L | Cl | 107 mEq/L | | |
| | | Ca | 10.1 mg/dl | | |
| | | IP | 5.3 mg/dl | | |
| | | Intact-PTH | 92 pg/ml | | |

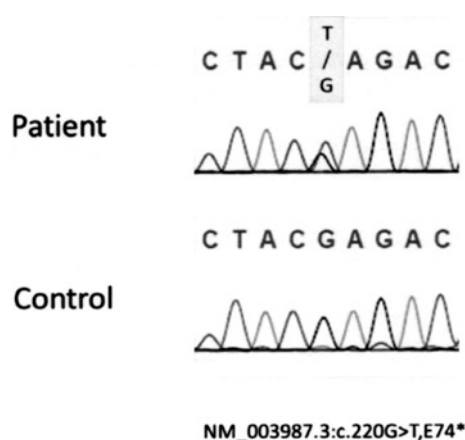


Fig. 2 Sequencing of exon3 of the *PAX2* gene
One heterozygous mutation in exon 3 was observed.
This mutation is a nonsense mutation in which glutamate changes to a stop codon.

窄による水腎症, 多嚢胞性異形成腎 (multicystic dysplastic kidney : MCDK), 後部尿道弁など, 腎尿路系の形態異常の総称である。CAKUT は 500 出生に 1 人程度にみられる比較的高頻度な疾患であるが, 無症状で経過するものもあり, その原因や病態の全容は未だ明らかでない。

CAKUT の原因遺伝子のなかでも報告数が多いのが 10 番染色体長腕 24-25 に存在する *PAX2* 遺伝子である。*PAX2* 遺伝子は, 腎臓の発生初期から Wolf 管や尿管芽などに発現が認められる転写因子である。*PAX2* 遺伝子のヘテロ異常マウスは腎低形成を示す一方, ホモ異常マウスでは腎や尿管, 生殖器に加え眼, 耳, 中脳が形成されず出生後すぐに死亡することも知られている²⁾。腎低形成・異形成のおよそ 6~10 % 程度に *PAX2* 遺伝子の変異がみられるという報告がある³⁾。CAKUT の原因遺伝子同定率は低く, Hwang らは, 650 の CAKUT 家系に対し 17

の CAKUT 関連遺伝子を網羅的に解析し, 原因が同定できたのはわずかに 6.3 % であった⁴⁾。森貞らは 102 家系 123 例について, 腎外症状を伴わない non-syndromic CAKUT 43 家系 (49 例) と, 伴う syndromic CAKUT 59 家系 (74 例) について遺伝子解析を行い, 遺伝子同定率は non-syndromic CAKUT で 20.9 %, syndromic CAKUT で 30.5 % であった⁵⁾。原因不明な例も多く, 腎発生には多数の因子が関与しておりそのいずれもが CAKUT の原因となりうる。

腎コロボーマ症候群は, 主として *PAX2* 遺伝子の異常により発症する稀な疾患である。腎臓の異常に加えて, 視神経・網膜異常を呈する。遺伝形式は主に常染色体優性遺伝を示すが, 孤発例もある。腎・尿路系に関しては, 腎の回転異常や低形成, 馬蹄腎, 嚢胞多発, 膀胱尿管逆流などの形態学的異常および蛋白尿や進行性の腎不全を呈する。腎不全への進行は同一家系においても様々であり, 出生後より腎不全を呈するものから, 70 歳になってから腎不全に陥る症例まで報告されている⁶⁾。鑑別診断としては, 眼と腎臓の異常を伴う症候群として, acro-oculorenal syndrome, nail-patella syndrome, velo-cardio-facial syndrome, Alagille 症候群, Axenfeld-Rieger 症候群, CHARGE 症候群 (Coloboma of iris, Heart disease, Atresia choanae, Retarded growth and mental development, Genital hypoplasia, Ear anomalies and deafness の頭文字をとって命名された) などがあげられる。

腎コロボーマ症候群における *PAX2* 遺伝子の異常は 1995 年に Sanyanusin らによりはじめて報告された⁷⁾。本症候群の正確な発生頻度は不明である。*PAX2* 遺伝子変異は約 70 % で exon2 にみられている。exon3, exon5 の変異の報告もある⁸⁾。現時点では,

遺伝子変異部位と表現型の関連については明確な報告はない⁶⁾。Bower らの報告によると、アメリカ、フランス、ニュージーランドの3施設で診断された PAX2 の遺伝子変異の数は、86 家系 173 名中で 55 ヲ所認められた。その 173 名中、腎疾患 92 %、眼科的疾患 77 %、難聴は 7 % に認められた。腎疾患の内訳としては低形成腎 65 %、VUR14 %、腎嚢胞 8 %、MCDK6 % と様々である⁹⁾。Dureau らは臨床的に本症候群と診断した 17 例において、遺伝子検索の結果、PAX2 遺伝子変異を認めなかった例が 8 例存在したことを報告している¹⁾。Okumura らは、腎コロボーマ症候群と診断した 26 名と、視神経コロボーマのみの患者 4 名を含む 30 名について遺伝子解析を行い、6 つの PAX2 遺伝子変異を確認し、このうち 4 つが新しく確認された変異であった。さらに、PAX2 以外の CHD/SALL4/KIF26B/SIX4 など 4 つの新しい遺伝子の変異を確認し、新しい病原遺伝子変異の可能性を示唆した。また、腎機能や蛋白尿、さらにコロボーマスコアも、PAX2 変異を有する症例でより重度であったと報告した¹⁰⁾。

本症例は、乳児期の体重増加不良の精査中に両腎低形成に伴う腎機能障害と視神経コロボーマを指摘された。染色体検査では異常は認めず、CHARGE 症候群は否定的だった。その他の臓器障害や四肢の異常、外表奇形なども認めず、軽度の精神発達遅滞を認める以外明らかな異常所見がなかったことから腎コロボーマ症候群を疑った。PAX2 遺伝子の解析を行ったところ、exon3 に 1 塩基のヘテロ接合体変異を認めた。この変異はグルタミン酸がストップコドンに変化するナンセンス変異となっており、この部位のミスセンス変異の報告はあるがナンセンス変異の報告はなく新規の変異であることが明らかになった。臨床的に腎コロボーマ症候群であり、本変異が疾患原因であると考えられた。腎疾患や透析、眼疾患などの家族歴はなく、孤発例と考えられた。腎コロボーマ症候群では感音性難聴を伴うことがあるが、本症例では認めなかった。また、Arnold-Chiari I 型奇形、靱帯弛緩、痙攣などの報告も散見される。

視神経コロボーマは胎生裂閉鎖不全による視神経乳頭形成異常で、小児の視力不良、斜視、眼振の原因となっていることがある。視神経乳頭の陥凹と類似しているため、緑内障(特に正常眼圧緑内障)として加療されている例もあり、詳細な眼底検査が必要で

ある。特に眼底病変を伴う原因不明の慢性腎不全による維持血液透析例においては、本症候群も念頭において眼底所見を改めて見直すことも必要である⁵⁾。

結 語

新規の PAX2 遺伝子変異を有し、比較的早期に診断できた腎コロボーマ症候群の 1 例を経験した。遺伝子変異部位と表現型の関連など不明な点もまだまだ多く、今後のさらなる検討が必要である。

謝 辞

遺伝子解析を行って下さった神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野 森貞直哉先生に深謝いたします。また、写真をご提供いただいた埼玉県立小児医療センター眼科 神部友香先生に深謝いたします。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Dureau P, Attie-Bitach T, Salomon R et al: Renal coloboma syndrome. *Ophthalmology* **108**: 1912–1916, 2001
- 2) Torres M, Gómez-Pardo E, Dressler GR et al: Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. *Development* **121**: 4057–4065, 1995
- 3) Renkema KY, Winyard PJ, Skovorodkin IN et al: Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* **26**: 3843–3851, 2011
- 4) Hwang DY, Dworschak GC, Kohl S et al: Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* **85**: 1429–1433, 2014
- 5) 森貞直哉, 庄野朱美, 野津寛大ほか: ヒト CAKUT の原因遺伝子解析. *発達腎研会誌* **22**: 27–29, 2014
- 6) 古市賢吾, 和田隆志: 腎臓症候群 (第 2 版) 上—その他の腎臓疾患を含めて—先天性・遺伝性腎疾患 先天奇形症候群 腎コロボーマ症候群. *日臨 (別冊 腎臓症候群 (上))*: 465–470, 2012
- 7) Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe LA et al: Mutation of the PAX2 gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicouretal reflux. *Nat Genet* **9**: 358–364, 1995
- 8) Schimmenti LA: Renal coloboma syndrome. *Eur J Hum Genet* **19**: 1207–1212, 2011
- 9) Bower M, Salomon R, Allanson J et al: Update of PAX2 mutations in renal coloboma syndrome and establishment of a locus-specific database. *Hum Mutat* **33**: 457–466, 2012
- 10) Okumura T, Furuichi K, Higashide T et al: Association of PAX2 and other gene mutations with the clinical manifestations of renal coloboma syndrome. *PLoS One*, 2015. doi:10.1371/journal.pone.0142843. eCollection2015